双胎之一葡萄胎 16 周成功引产阴道分娩 1 例病例报告

蒋诗阳，彭萍，刘欣燕

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科 北京100730

通信作者：彭萍，Email：pengping2164@sina.com

【摘要】葡萄胎是一种良性的妊娠滋养细胞疾病。双胎之一葡萄胎极为罕见，其诊断通常较晚，并常由于严重的阴道出血或其他并发症导致妊娠终止，但关于双胎之一葡萄胎终止妊娠方式的选择尚无明确的指南。本文报道一例双胎之一葡萄胎 16 周引产阴道分娩病例，分析其诊断、处理原则及分娩方式选择。

【关键词】葡萄胎；双胎妊娠；引产

【中图分类号】R715.2

Successful labor induction and vaginal delivery of twin pregnancy with hydatidiform mole and a coexistent fetus at 16 weeks: a case report

JIANG Shi-Yang, PENG Ping, LIU Xin-Yan

Department of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital， Peking Union Medical College， Chinese Academy of Medical Sciences， Beijing 100730, China

Corresponding Author ： PENG Ping, Email：pengping2164@sina.com

[Abstract]Hydatidiform mole is a benign gestational trophoblastic disease. Twin pregnancy with hydatidiform mole and a coexistent fetus is extremely rare. The diagnosis is usually delayed and pregnancy is often terminated due to severe vaginal bleeding or other complications. There are few guidelines for termination methods. Here we report a case of successful labor induction and vaginal delivery of twin pregnancy with hydatidiform mole and a coexistent fetus at 16 weeks. The diagnosis, treatment principles and termination methods are discussed.

[Key words] Hydatidiform mole; Twin pregnancy; Induction

病例报告

患者女，36 岁，孕 3 产 1，因“宫内孕 16 周，双胎，发现双胎之一葡萄胎 6 周”于 2016-12-26 收入院。患者平素月经 5/28-30 天，量中，无痛经，末次月经：2016-09-05。停经 5 周时超声提示宫内双胎（图 1），停经 7 周超声：双胎之一为单活胎，另一胎似妊娠囊样回声，未见胎心胎芽；停经 8 周起有恶心呕吐等早孕反应，停经 10-12 周超声：双胎之一正常发育，另一胎混合回声团逐渐增大，可疑葡萄胎。早孕反应加重，每日呕吐 3-4 次胃内容物，否认停经后腹痛、阴道出血等不适。停经 12 周 B 超：宫内妊娠囊 6.7×7.4×3.4cm，内见成形胎儿，头臀长 6.0cm，可见胎心搏动；妊娠囊旁另见混合回声 10.0×9.0×3.9cm，形态规则，边界清，内见蜂窝状小无回声（图 2），CDFI：未见明确血流信号。双附件未见异常。停经 14 周盆腔 MRI：子宫腔内见妊娠囊，内见胎儿影，其左下方见巨大异常信号（图 3）。血清β-hCG 608390.0mIU/ml。既往史及婚育史：2005 年药物流产，2008 年 10 月因胎儿脐带绕颈足月剖宫产一子，后再婚并发生本次妊娠，配偶及子体健。妇科查体：患者宫底脐下 2 指，软，无宫缩。初步诊断：1、宫内孕 16 周，G3P1；2、双胎之一葡萄胎；3、剖宫产史。



图 1 孕 5 周时超声影像，宫内可见两个孕囊（a、b）



图 2 孕 10 周时超声影像，可见宫内妊娠囊（c）及葡萄胎组织（d）

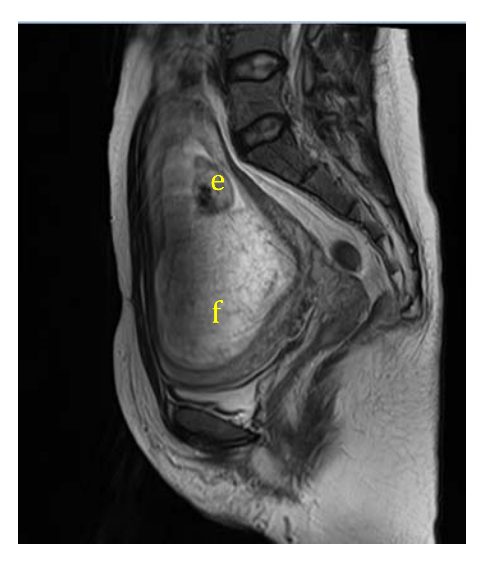


图 3 孕 14 周时盆腔 MRI 影像，可见胎儿影（e）及葡萄胎组织异常信号（f）

入院后与患者及家属充分沟通，血清β-hCG 大于 60 万 mIU/ml，考虑预后较差，患者及家属要求终止妊娠。于 2016-12-28 日始口服米非司酮 50mg bid，2 天，第 3 日口服米索前列醇 0.6mg 引产，每 2-3 小时阴道后穹窿予米索前列醇 0.2mg，×4 次调整宫缩。服药后 12 小时后出现规律宫缩，1 小时后排出大小不等水泡样组织，随后自然破水，胎儿娩出后行清宫术，术中钳夹出胎盘大小约 10x8cm，胎盘母体面可见较多水泡样组织，与正常胎盘组织分界较清，吸出水泡样组织约 100g（图 4），术中出血约 200ml。术后 4 日出院时，血β-hCG 38449mIU/ml。病理回报：胎儿身长 20.5cm，未见明显畸形；胎盘一个及水泡样物，总大小 22x17x5cm，其中部分呈正常胎盘，部分呈水泡样物。镜下见葡萄胎,滋养细胞中度增生（图 5），符合妊娠合并葡萄胎。葡萄胎组织免疫组化 p57（+）。

出院后无不规则阴道出血，定期随诊，每周查血清β-hCG，术后 4 月降至正常，共随访至术后 40 周(我院检查数值详见表 1)。术后 2 周盆腔检查子宫如孕 7 周大小、质软，双附件区未及包块。术后 6 周月经复潮。12 周后复查 B 超提示子宫 6.9x8.1x6.1cm，肌层回声欠均，内可见血管扩张，双附件区未见明显异常；胸部 X 线未见明显异常。目前仍在定期随诊中。

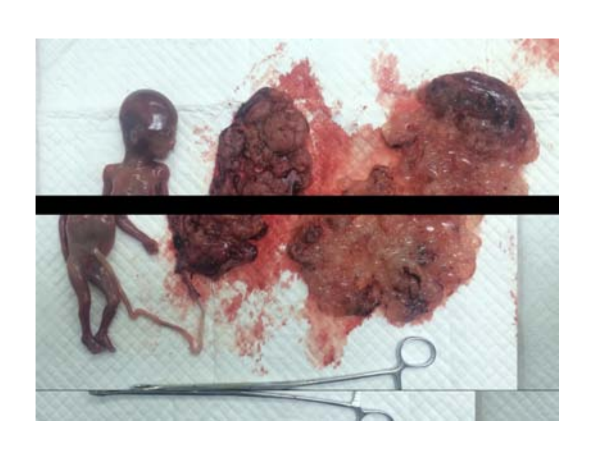


图4　正常发育胎儿（左），正常胎盘（中），葡萄胎组织（右）

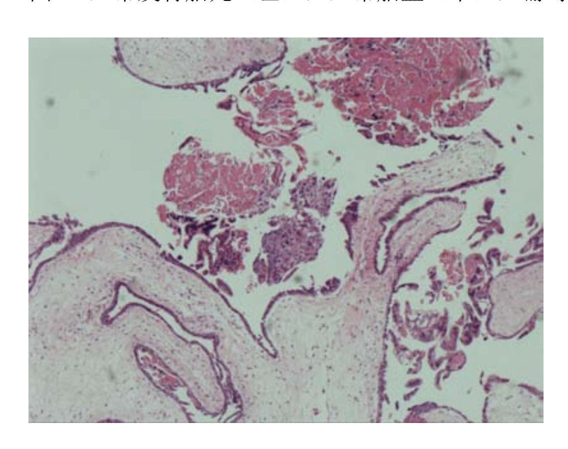
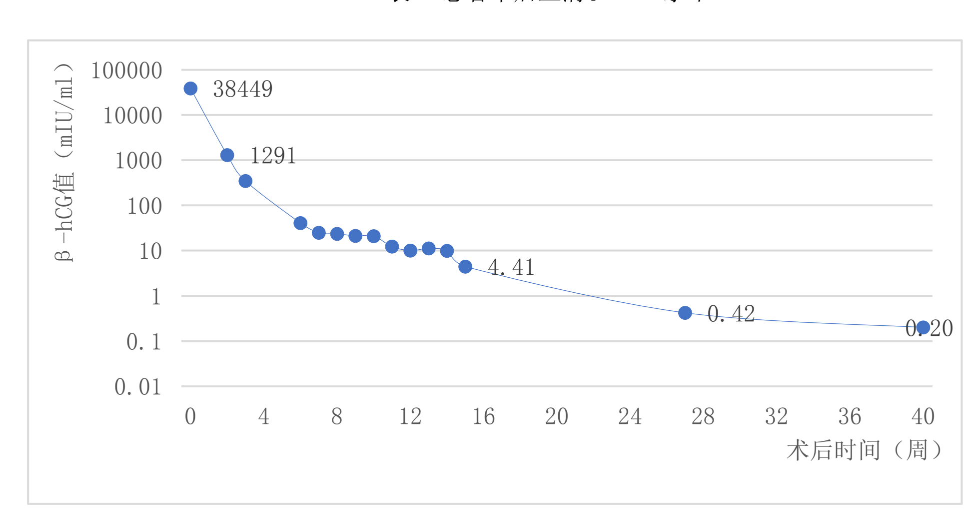


图5 术后病理切片HE染色

表 1 患者术后血清β-hCG 水平



讨 论

一、双胎之一葡萄胎的诊断：

葡萄胎是一种良性的妊娠滋养细胞疾病（gestational trophoblastic disease，GTD），根据组织病理学和遗传学起源不同可分为完全性葡萄胎（complete hydatidiform mole，CHM）

和部分性葡萄胎（partial hydatidiform mole, PHM）。双胎之一葡萄胎极为罕见，发生率约百万分之 0.5~1[1]，其发病高为同期排出的两个卵子分别与精子结合，其中一枚受精卵为正常卵子与精子结合形成二倍体受精卵;另一枚可能为空卵与精子结合形成二倍体的完全性葡萄胎，少数情况下为正常卵子与双精子结合形成三倍体的部分性葡萄胎。葡萄胎的临床表现为：停经后不规则阴道出血、子宫异常增大、血清β- hCG 水平异常升高、超声检查可见典型葡萄胎影像。与单纯的葡萄胎相比，双胎之一葡萄胎患者的子宫更大，hCG 水平更高，发生并发症以及持续性滋养细胞疾病的几率也更高。双胎之一葡萄胎的诊断一般较晚，孕妇常在妊娠 20 周之前由于严重的阴道出血或其他并发症导致妊娠终止，部分患者可将葡萄胎维持至 20 周以上，但发生晚孕期出血及早产的几率较高[2]。

双胎之一葡萄胎需要与部分性葡萄胎和胎儿成分并存的妊娠进行鉴别，二者的临床处理及预后不同。双胎之一葡萄胎中，胎儿为发育正常的二倍体，有妊娠至胎儿可活的可能，超声常提示宫腔内除了葡萄胎特征组织外还有一个与孕周相符、无结构异常的活胎及正常的胎盘。部分性葡萄胎和胎儿成分并存的妊娠，发生率约百万分之 10~20[1]，其胎儿成分与葡萄胎成分一样，多为三倍体，常存在多种畸形并很难存活，超声常显示一些三倍体胎儿的特征，如对称性的胎儿生长受限、各种结构畸形。中孕期超声检查对两者的鉴别诊断是有效的。早孕期超声中见到两个孕囊对于双胎之一葡萄胎有支持意义。胎儿结构异常在孕早期尚不能辨认，若发生早期胎停育也有可能混淆诊断[3]，因此胎儿及胎盘染色体核型分析在鉴别诊断中意义重大。CHM 为二倍体，其原因多数为空卵与单精子受精形成的纯合子，亦称为孤雄完全性葡萄胎，少部分为空卵与双精子受精和双亲来源的完全性葡萄胎；PHM 的核型一般为三倍体，其来源为双精子受精（diandrictriploidy），即父系二倍体、母系单倍体。可通过羊膜腔穿刺或绒毛膜活检在葡萄胎和正常胎盘取材，进行染色体核型分析。但染色体核型分析技术难度大、耗时长，且葡萄胎组织培养困难，而荧光标记的原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）技术可以解决这一问题，具有准确、直观、灵敏度高、特异性强等优点，而且快速、简便[4]。若胎盘染色体核型分析为三倍体，则为部分性葡萄胎，应及时终止妊娠；若胎盘染色体核型为二倍体，则为双胎之一葡萄胎，是否继续妊娠需采取个体化原则。

术后病理学检查也是胎儿与葡萄胎成分并存时的重要鉴别诊断依据。CHM 病理学表现为全部胎盘绒毛变性、肿胀、无正常绒毛结构，也无胚胎及脐带、羊膜等胎儿附属物。PHM 表现为胎盘部分绒毛变性肿胀，但仍可见部分正常绒毛组织，或伴有胚胎成分存在。p57 是一个父源印迹抑制基因，缺乏母源基因时 p57 无法表达或含量极低。因此在对葡萄胎组织进

行 p57 免疫组化染色时，除极少数情况外 CHM 组织呈阴性表达，而在 PHM 组织则呈阳性表达[1]。

本例患者拒绝做遗传学检查，但根据该患者影像学及病理学检查考虑诊断为双胎之一部分性葡萄胎，证据包括：1、早孕期超声可见两个妊娠囊，提示双胎妊娠；2、MRI 示妊娠囊位于宫腔上段，其胎盘位于宫底，而葡萄胎组织位于宫腔下段，考虑胎儿胎盘与葡萄胎组织不相连；3、胎儿病理检查未见明显异常，提示胎儿可能为二倍体核型正常发育；4、术后病理葡萄胎组织免疫组化 p57 阳性，提示葡萄胎组织为部分性葡萄胎。

二、 双胎之一葡萄胎的处理：

1. 双胎之一葡萄胎是否需要终止妊娠？

目前对于双胎之一葡萄胎的处理仍有争议，谨慎起见一般建议早孕期终止妊娠，有强烈生育愿望患者可考虑在密切监护下继续妊娠。有较大型病例系列研究报道表明，在早孕期即终止妊娠的病例与发展到中孕期及以上的病例中发生持续性妊娠滋养细胞疾病的概率并无明显差异[5]。期待治疗需通过羊水穿刺及绒毛活检以明确胎儿是否有染色体异常，孕期通过详细的超声检查胎儿有无解剖结构异常，特别注意排除胎儿死亡、胎盘后血肿及其他胎盘异常等潜在并发症。影响期待治疗者妊娠结局的主要并发症为孕期阴道出血，肿瘤旁分泌导致的内分泌紊乱如妊娠高血压综合征、HELLP 综合征，以及罕见的妊娠期间滋养细胞肿瘤转移等。对于继续妊娠的处理尚无明确的循证医学指南，葡萄胎体积持续增加、血清β-hCG 水平稳定或明显上升均提示预后不良，应适时终止妊娠。若患者合并有严重并发症，则需立即终止妊娠。本病例中，患者呕吐剧烈，葡萄胎组织增大迅速，血清β-hCG 进行性升高至 60 万以上，继续妊娠预后不佳，故建议终止妊娠。

2. 双胎之一葡萄胎如何终止妊娠？

关于妊娠合并葡萄胎终止妊娠方式的选择尚无明确的指南，需综合患者的孕周、子宫大小、并发症的严重程度等因素综合决策。孕早期一般选择负压吸引清宫术。孕周较大的病例大多选择剖宫取胚术，选择依沙吖啶引产[6]的很少。近足月活胎的分娩方式推荐剖宫产术，因妊娠合并葡萄胎的葡萄胎状胎盘经常位于子宫下段，阴道流血风险较大，加上阴道分娩时间不好控制，且阴道分娩宫腔压力高，增加葡萄胎组织侵入子宫肌层、发生远处转移等风险。对于妊娠合并滋养细胞疾病伴前置胎盘或胎盘植入等出血风险较高的患者，有学者建议先采取包括球囊阻塞术或介入治疗后再终止妊娠[7]。选择中孕期终止妊娠的方式最为困难：药物引产对于子宫损伤较小，但存在引起宫腔压力增加而增加葡萄胎组织侵袭风险；由于中孕期胎儿已有骨骼形成，碎胎钳刮术中胎儿碎骨可能对宫颈造成损伤，引起难以处理的出血；中

孕期剖宫产可短时间内终止妊娠的，但存在与再次妊娠相关的远期并发症。自2000年至今共有3例双胎/三胎之一部分性葡萄胎在中孕期行药物引产的病例报道[8-10]，3例均在术后2-4周内出现血清β-hCG再次升高并发现肺转移，并均接受了化疗，但由于报道数量少，无法对患者其他临床特征进行比较，不足以否定药物引产在妊娠合并葡萄胎临床治疗中的应用。本病例中，结合患者孕周、子宫大小，考虑胎儿已成型碎胎困难，且患者仍有再生育要求，为减少对子宫的损伤，选择药物引产终止妊娠，过程顺利，未出现大出血、肺栓塞等并发症。术后严密随访，未出现葡萄胎组织侵入子宫肌层或远处转移，血清β-hCG于妊娠终止4个月后降至正常，目前仍在随访中。

总之，妊娠合并葡萄胎在临床上罕见，尚缺乏对其诊断、治疗的临床规范或指南。治疗过程中应仔细评估患者情况、进行产前诊断评估胎儿存活的可能、与患者充分沟通，遵循个体化原则选择治疗方案。治疗期间警惕各种可能的并发症，妊娠终止后进行血清学及影像学的密切随诊。

参考文献

[1] 向阳.宋鸿钊滋养细胞肿瘤学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2011:40.

[2] Rathod A D, Pajai S P, Gaddikeri A. Partial mole with a coexistent viable fetus—A clinical dilemma: A case report with review of literature[J]. J South Asian Feder Obst Gynae, 2014,6(1):51-55.

[3] 张爱青, 魏瑗, 张春妤, 等. 双胎之一完全性葡萄胎产前超声特征与临床结局对照分析[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016(08):603-608.

[4] 戚庆炜, 向阳, 郝娜, 等. 双胎之一完全性葡萄胎的产前诊断及处理[J]. 中华妇产科杂志, 2003(10):6-9.

[5] Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin[J]. Lancet, 2002,359:2165-2166.

[6] 唐帅, 周圣涛, 宋亮, 等. 中期妊娠合并部分性葡萄胎1例[J]. 实用妇产科杂志, 2014(08):631-633.

[7] Klatt T E, Franciosi R A, Cruikshank D P. Normal fetus with a twin presenting as both a complete hydatidiform mole and placenta previa[J]. Obstet Gynecol, 2006,107(2 Pt 2):527-530.

[8] Kim CH, Kim YH, Kim JW, et al. Triplet pregnancy with partial hydatidiform mole coexisting with two fetuses: A case report[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2008, 34:641 - 644.
[9] Zhou X, Chen Y, Li Y, Duan Z. Partial hydatidiform mole progression into invasive mole with lung metastasis following in vitro fertilization[J]. Oncol Lett, 2012, 3:659 - 661.
[10] WANG Y, QIAN H, WANG J. Medical termination of a partial hydatidiform mole and coexisting fetus during the second trimester: A case report[J]. Oncology Letters, 2015, 10(6):3625-3628.